

乳幼児期発症難治性下痢症における網羅的ゲノム解析と臨床像との相関に関する研究

著者	内田 崇
号	88
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3861号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00126327

氏 名	うちだ たかし 内田 崇
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 31 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	乳幼児期発症難治性下痢症における網羅的ゲノム解析と臨床像 との相関に関する研究
論文審査委員	主査 教授 呉 繁夫 教授 香取 幸夫 教授 川目 裕

論文内容要旨

乳幼児期の難治性下痢症の原因として、免疫不全を背景とした難治性腸管感染症や炎症性疾患に伴う滲出性下痢症、浸透圧・分泌性下痢症を主とする先天性下痢症、腸リンパ管拡張症を主とする蛋白漏出性胃腸症が挙げられる。いずれも電解質異常や吸収不良による慢性栄養障害をきたし、成長障害を来すことがあり、生涯に渡って治療が必要となる疾患も多い。乳児期難治性下痢症の原因疾患には単一遺伝子疾患が多く存在し、遺伝子解析が病態の理解のために重要であると考えられてきたが、網羅的遺伝子解析系とその臨床像との相関に関する知見は十分に確立されていなかった。

本研究では、本邦における小児期発症の滲出性下痢症、浸透圧・分泌性下痢症、蛋白漏出性胃腸症の症例を集積し、その遺伝的背景と臨床像との相関を明らかにすることを目的とした。それぞれにおいて、既知の遺伝子異常をまとめた遺伝子解析パネルを新たに構築し、全エクソーム解析で検出されたバリエーションからパネルを用いて対象遺伝子を抽出し、網羅的に解析することで原因遺伝子を検索した。乳児難治性下痢症を大別し、それぞれにおいて疾患関連遺伝子解析パネルを作成したのは本邦で初めてである。

その結果、滲出性下痢症では国内 28 施設から 107 家系 108 例、蛋白漏出性胃腸症に関しては 3 施設から計 3 家系 8 症例の臨床症状と検体を集積した。浸透圧・分泌性下痢症では症例は集まらなかった。その結果、滲出性下痢症では 15 症例 (13.8 %) で原因遺伝子を同定したが、蛋白漏出性胃腸症では原因遺伝子が同定できなかった。滲出性下痢症で検出されたバリエーションは IL-10 受容体 A 欠損症 3 例、XIAP 欠損症 4 例、*RELA* ドミナントネガティブ変異 1 例、*CYBB* 遺伝子バリエーション 1 例、*FOXP3* 遺伝子バリエーション 1 例、CTLA-4 ハプロ不全 1 例、*SLCO2A1* 遺伝子バリエーション 1 例、A20 ハプロ不全 2 例、Hermansky-Pudlak 症候群 1 例であった。*RELA* ドミナントネガティブ変異での疾患は世界で初めての症例であり、それによる NF- κ B シグナル伝達系の機能低下を確認した。またその他の遺伝子異常で発症年齢や表現系に新たな知見を付加した。

本論文では乳幼児期発症難治性下痢症の網羅的遺伝子解析パネルを確立し、本邦における炎症性腸疾患を主とする滲出性下痢症での単一遺伝子病の多様性が示された。これにより、既知の遺伝子異常を網羅的に解析することが、病態の理解と適切な治療方針の決定に結びつくことを明ら

(書式12)

かにした。



審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 乳幼児期発症難治性下痢症における網羅的ゲノム解析と臨床像との相関に関する研究.....

所属専攻・分野名 医科学専攻 小児病態学分野.....

学籍番号 B5MD5020 氏名 内田 崇.....

乳幼児期の難治性下痢症の原因として、免疫不全を背景とした難治性腸管感染症や炎症性疾患に伴う滲出性下痢症、浸透圧・分泌性下痢症を主とする先天性下痢症、腸リンパ管拡張症を主とする蛋白漏出性胃腸症があげられる。いずれも 電解質異常や吸収不良による慢性栄養障害をきたし、成長障害をきたすことがあり、生涯にわたって治療が必要となる疾患も多い。乳児期難治性下痢症の原因疾患には単一遺伝子疾患が多く存在し、遺伝子解析が病態の理解のためにも重要であると考えられている。

本研究では、本邦における小児期発症の滲出性下痢症、浸透圧・分泌性下痢症、蛋白漏出性胃腸症の症例を集積し、その遺伝学的背景を明らかにすることを目的とした。それぞれにおいて、既知の遺伝子異常をまとめたパネルを作成し、全エクソーム解析により全ての症例で網羅的遺伝子解析を行い、原因遺伝子を検索した。乳児難治性下痢症を大別し、それぞれにおいて疾患パネルを作成したのは本邦で初めてである。

その結果、滲出性下痢症では国内 28 施設から 107 家系 108 例、浸透圧・分泌性下痢症では 4 施設から計 4 家系 4 症例、蛋白漏出性胃腸症に関しては 3 施設から計 3 家系 8 症例の臨床症状と検体を集積した。その結果、滲出性下痢症では 15 症例（13.8 %）で原因遺伝子を同定したが、分泌性下痢症、蛋白漏出性胃腸症では原因遺伝子が同定できなかった。滲出性下痢症で検出された変異は IL-10 受容体 A 異常症 3 例、XIAP 欠損症 4 例、*RELA* ドミナントネガティブ変異 1 例、*CYBB* 遺伝子変異 1 例、*FOXP3* 遺伝子変異 1 例、*CTLA4* ハプロ不全 1 例、*SLC02A1* 変異 1 例、*TNFAIP3* ハプロ不全 2 例、Hermansky-Pudlak 症候群 1 例であった。*RELA* ドミナントネガティブ変異での疾患は世界で初めての症例であり、それによる NF κ B の機能低下を確認した。またいくつかの変異で発症年齢や表現系に新たな知見を付加する。

本論文は本邦における難治性下痢症の遺伝子解析の基となりうるパネルを提供する。また、本邦における炎症性腸疾患を主とする滲出性下痢症での単一遺伝子病の多様性が示された。既知の遺伝子異常を網羅的に解析することが、病態の理解と治療に結びつく。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。